

۱۳۸۰۴۲



دانشگاه علوم پزشکی کرمان

دانشکده پزشکی افضلی پور

مرکز تحقیقات فیزیولوژی و مرکز تحقیقات علوم اعصاب

پایان نامه دکترای تخصصی (Ph.D) فیزیولوژی انسانی

عنوان:

اثر دود تریاک کوتاه مدت و دراز مدت بر کلسترول خون، فشار خون، قدرت انقباضی قلب و مقاومت قلب به ایسکمی در خرگوش های سالم و هیپرکلسترولمیک

توسط:

سیاوش جوکار

استاد راهنما:

۱۳۸۹/۳/۱۷

آقای دکتر حمید نجفی پور

مهر و امضاء دکتر سیب زین

آذرماه ۱۳۸۸

این پایان نامه با حمایت مالی مرکز پژوهش، مطالعات و آموزش استاد مشاوره با مواد مخدر ریاست جمهوری انجام شده است.

۱۳۸۰۴۲



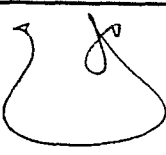




صور تجلسه دفاع از پایان نامه دکتری تخصصی (Ph.D)

تاریخ: ۸۸/۹/۱۴

شماره:

پیوست:

جلسه دفاعیه پایان نامه تحصیلی آقای سیاوش جوکار دانشجوی دکتری تخصصی (Ph.D) رشته فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمان تحت عنوان: اثر تریاک استنشاقی در کوتاه مدت و دراز مدت بر روی چربیهای پلاسما و شاخص های قلبی و عروقی و پاسخ قلب به ایسکمی قلبی در ساعت ۱۰ روز شنبه مورخ ۸۸/۹/۱۴ با حضور اعضای محترم هیات داوران متشکل از:

امضاء	نام و نام خانوادگی	سمت
	آقای دکتر حمید نجفی پور	الف: استاد (ان) راهنمای پژوهشی
—	—	ب: استاد (ان) مشاور
	آقای دکتر محمد معصومی	پ: عضو هیات داوران (داخلی)
	آقای دکتر سعید اسماعیلی ماهانی	ج: عضو هیات داوران (خارجی)
	آقای دکتر علی خوش باطن	چ: عضو هیات داوران (خارجی)
	آقای دکتر مجید فصیحی هرنندی	ح: نماینده تحصیلات تکمیلی (ناظر)

تشکیل گردید و ضمن ارزیابی با درجه عالی و نمره ۱۹/۲۰ مورد تأیید قرار گرفت.

نورزاده دس (م)

مهر و امضاء معاون آموزشی

تاریخ:

شماره:

پیوست:



تقدیم به

والدین عزیزم

که بزرگترین آرزویشان موفقیت من بوده است.

همسر مهربانم

که در تمامی سختی‌ها و مشکلات زندگی باورم بوده‌اند.

فرزندان دلبندم

و همه آن‌هایی که در راه پیشرفت علم، فرهنگ و تعالی بشریت حسنی نمی‌شناسند.

تقدیر و تشکر

در پایان این کار تحقیقاتی که به عنوان پایان نامه و خاتمه تحصیلات اکادمیک من محسوب می گردد، خداوند بزرگ را خالصانه شاکرم و مراتب سپاس و تشکر خود را تقدیم استاد ارجمند جناب آقای دکتر حمید نجفی پور استاد فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمان می نمایم. بی شک اگر راهنمایی ها و همکاری ارزنده و خردمندانه ایشان در کلیه مراحل آزمایشگاهی و دقت بی بدیلی که در تصحیح پایان نامه مبذول داشته اند نبود، اتمام این کار میسر نمی گشت.

همچنین از تمامی اساتید محترم و بزرگوار گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی کرمان که افتخار دانشجویی آنان را داشته و همواره از همکاری و همیاری آنان بهره برده ام، سپاس گزارم. به علاوه از راهنمایی و همکاری صمیمانه ی پرسنل محترم گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، اساتید و پرسنل محترم گروه های پاتولوژی، بیوشیمی، قلب و عروق و مراکز تحقیقات فیزیولوژی و علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی کرمان که شرایط انجام این تحقیق را فراهم ساختند تشکر می کنم.

چکیده

مقدمه و هدف: بعضی مردم و حتی بعضی کادر پزشکی معتقدند که تریاک در پیشگیری از بیماری های قلبی عروقی و یا در درمان این بیماری ها موثر است. این باور موجب شده که برخی از افراد با زمینه بیماریهای قلبی عروقی از جمله کلسترول بالا، پرفشاری خون و درد قفسه سینه به مصرف تریاک روی آورده که می تواند منجر به وابستگی به این ماده شود. مطالعات انسانی که اثرات تریاک را بر روی سیستم قلب و عروق بررسی کرده اند، با بسیاری از عوامل مخدوش کننده همراه هستند. مثلاً تفاوت در ترکیب تریاک مصرفی، دوز، دفعات و روش مصرف آن، استفاده از سایر داروها و مواد همراه با آن (تنباکو، سیگار، الکل، نارکوتیک ها، آرامبخش ها و ...) و بالاخره فاکتورهای خطر بیماری های قلبی - عروقی در افراد مورد مطالعه قابل کنترل نمی باشند. جهت آزمایش این باور سنتی، راست آزمایی مطالعات گذشته و بررسی اثرات تریاک بر شاخصهای قلبی عروقی دیگر، در مطالعه حاضر با استفاده از مدل حیوانی که فاکتور های مخدوش کننده تحت کنترل هستند، اثر مصرف کوتاه مدت و دراز مدت دود تریاک (که متداول ترین روش مصرف در ایران است) بر روی چربی های پلازما و بعضی شاخص های قلبی - عروقی خرگوش های با کلسترول طبیعی و کلسترول بالا در حضور و غیاب ایسکمی قلبی مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش ها: در این مطالعه از ۸۶ خرگوش سفید نیوزیلندی استفاده شد که به دو گروه اصلی کلسترول طبیعی و کلسترول بالا تقسیم که هر گروه اصلی نیز به شش زیرگروه تقسیم شدند. دو زیر گروه در معرض تریاک کوتاه مدت (سه روز)، دو زیر گروه در معرض تریاک دراز مدت (چهار هفته) و دو زیرگروه هم بدون دریافت دود تریاک بودند. از هر دو زیر گروه مذکور یک زیرگروه بدون ایسکمی قلبی بود و زیر گروه دیگر در معرض ایسکمی قلبی قرار می گرفت. جهت ایجاد هیپرکلسترولمی رژیم با کلسترول بالا (۲٪) به مدت دو هفته به حیوانات خوراندند. به وسیله یک دستگاه که با برنامه ریزی قلبی هر شش ساعت یکبار به طور خودکار فعال می شد و هر بار حدود ۱ گرم تریاک دود می کرد، حیوانات در معرض دود تریاک قرار می گرفتند. برای ایجاد ایسکمی قلبی از داروی ایزوپروترونول (ISO) با دوز ۳ mg/Kg استفاده شد.

تحت بیهوشی عمومی کاروتید چپ و بطن چپ به ترتیب برای ثبت فشار شریانی و فشار بطن چپ کانول گذاری شد. پس از اعمال جراحی و استراحت دادن به حیوان، نوار قلب، فشار خون و فشار بطن چپ ثبت گردید و نمونه خون گرفته شد. سپس در گروههای ایسکمی قلبی ایزوپروترونول به صورت داخل صفاقی تزریق شد. شاخص های انقباضی قلب (dp/dt و max dp/dt) از روی منحنی فشار بطن چپ محاسبه شد. QTc (فاصله QT اصلاح شده) در نوار قلب با استفاده از فرمول Carlsson محاسبه شد. در طول مطالعه آریتمی های قلبی خطرناک مانیتور می شد و در صورت بروز این آریتمی ها داروی لیدوکائین جهت کنترل آن تزریق می شد. در پایان ۴ ساعت آزمایش مجدداً نوار قلب و شاخص های مورد نیاز ثبت شده و نمونه خون جهت اندازه گیری مارکر های بیوشیمیایی گرفته شد. سپس تحت بیهوشی عمیق قلب حیوان جدا و با فرمالین ده درصد فیکس شده و پس از آماده سازی برش ها و رنگ آمیزی با هماتوکسیلین - اتوزین، توسط دو پاتولوژیست که از گروههای مورد مطالعه بی اطلاع بودند بررسی شد.



نتایج: نتایج نشان داد که تریاک کوتاه مدت اثری بر چربی های پلاسما ندارد اما تریاک دراز مدت موجب کاهش معنی دار در HDL (35 ± 5) در برابر 53 ± 5 میلی گرم در صد، ($p < 0/05$) گردید. افزایش معنی داری در سطح سرمی تروپونین I قلبی نسبت به مقدار پایه در گروههای در معرض تریاک مشاهده شد که در حضور ایسکمی قلبی این اثر مشهودتر بود. کلسترول بالا در گروههای با ایسکمی قلبی موجب افزایش معنی دار سطح تروپونین در گروههایی که در معرض تریاک کوتاه مدت بودند نسبت به گروه معادل با کلسترول طبیعی ($7 \pm 1/3$) در برابر $4 \pm 1/8$ نانوگرم در میلی لیتر، ($p < 0/05$) گردید. همراهی تریاک بلند مدت با کلسترول بالا موجب افزایش فشار خون شریانی پایه گردید (104 ± 7) در برابر 89 ± 6 میلی متر جیوه، ($p < 0/05$). تریاک دراز مدت در شرایط کلسترول بالا همراه با ایسکمی قلبی موجب کاهش درصد افت فشار شریانی ساعت چهارم نسبت به مقدار پایه (از 38 ± 6 درصد کاهش به 19 ± 7 درصد کاهش، ($p < 0/05$)) گردید. در حیوانات با کلسترول بالا در شرایط ایسکمی نسبت به شرایط بدون ایسکمی، فشار سیستولی بطن چپ در ساعت چهارم نسبت به مقدار پایه بطور معنی داری (33 ± 7) درصد در برابر 11 ± 7 درصد ($p < 0/05$) کاهش یافت اما در حضور تریاک دراز مدت کاهش فشار کمتر (17 ± 5 درصد) و معنی دار نبود. در شرایط ایسکمی قلبی همراهی تریاک با کلسترول بالا موجب افزایش معنی دار بروز آریتمی های قلبی مرگبار نسبت به شرایط ایسکمی بدون تریاک ($2/3 \pm 1/8$) در برابر $1/4 \pm 0/4$ ، ($p < 0/05$) گردید. همچنین مواجهه ی با ایسکمی و تریاک موجب روند افزایشی تغییرات نوار قلب از قبیل بالا یا پایین رفتن قطعه ST در گروه های مختلف گردید. مطالعه ی میکروسکوپی بافت قلب حیواناتی که در معرض تریاک قرار گرفته بودند درجاتی از احتقان و خونروی را نشان دادند که در شرایط ایسکمی این وضعیت تشدید شد.

نتیجه گیری: یافته های این تحقیق نشان می دهد که مصرف دود تریاک اثر مفیدی بر روی بیماریهای قلبی عروقی از قبیل هیپرکلسترولمی و ایسکمی قلبی ندارد. روند افزایشی فشار خون، کلسترول LDL و افزایش نسبت LDL/HDL و کاهش مقدار کلسترول HDL و همچنین افزایش اختلالات پاتولوژیک نوار قلب بویژه در گروههای حیوانی که در معرض دود تریاک دراز مدت بودند، همگی در تضاد با باور کسانی است که فکر می کنند مصرف دود تریاک نقش پیشگیری کننده یا درمانی در بیماریهای قلبی عروقی دارد.

واژه های کلیدی: تریاک، کلسترول بالا، ایسکمی قلبی، آریتمی قلبی، فشار خون



فهرست مندرجات

عنوان و شماره

صفحه

فصل اول: مقدمه و اهداف

- ۱-۱- مقدمه ۲
- ۱-۲- بیان مسئله ۴
- ۱-۳- هدف اصلی ۵
- ۱-۴- اهداف فرعی ۵
- ۱-۵- هدف کاربردی تحقیق ۷
- ۱-۶- فرضیات پژوهش ۷

فصل دوم: بررسی متون

- ۲-۱- ایسکمی قلبی ۹
- ۲-۱-۱- آثار ایسکمی و آبشار ایسکمی ۹
- ۲-۲- نکروز میوکارده ۱۰
- ۲-۳- سکته قلبی (MI) ۱۱
- ۲-۴- الکتروکاردیوگرام (ECG) ۱۳
- ۲-۵- نشانگرهای قلبی ۱۴
- ۲-۶- هیستوپاتولوژی ۱۵
- ۲-۷- الگوهای نکروز قلبی ۱۶
- ۲-۷-۱- نکروز انعقادی ۱۶
- ۲-۷-۲- نکروز با نوارهای انقباضی ۱۷



- ۱۷..... ۳-۷-۲- تخریب رشته های عضلانی
- ۱۷..... ۸-۲- اصلاح تغییرات پاتولوژی به وسیله برقراری مجدد جریان
- ۱۸..... ۹-۲- بعضی عوامل شیمیایی که می توانند آسیب قلبی ایجاد کنند
- ۱۹..... ۱-۹-۲- آسیب قلبی ناشی از ایزوپروترونول (ISO)
- ۲۰..... ۱۰-۲- تریاک
- ۲۰..... ۱-۱۰-۲- تاریخچه
- ۲۰..... ۲-۱۰-۲- ماهیت و ترکیب تریاک
- ۲۱..... ۳-۱۰-۲- روش های مصرف تریاک
- ۲۱..... ۴-۱۰-۲- جذب تریاک
- ۲۲..... ۵-۱۰-۲- مختصری از اثرات تریاک بر مصرف کننده ها
- ۲۴..... ۱۱-۲- هیپر لیپیدمی
- ۲۴..... ۱-۱۱-۲- افزایش کلسترول LDL
- ۲۵..... ۲-۱۱-۲- کلسترول HDL
- ۲۵..... ۳-۱۱-۲- تری گلیسرید
- ۲۵..... ۱۲-۲- مروری بر مطالعات گذشته

فصل سوم: روش

- ۲۹..... ۱-۳- مواد
- ۳۰..... ۲-۳- حیوانات
- ۳۱..... ۳-۳- دستگاه ها و وسایل
- ۳۲..... ۴-۳- شرح و نحوه عملکرد دستگاه های مورد استفاده



- ۳۲..... ۱-۴-۳- میز جراحی
- ۳۲..... ۲-۴-۳- فیزیوگراف
- ۳۳..... ۳-۴-۳- سیستم بیهوشی
- ۳۳..... ۴-۴-۳- پمپ تنفسی
- ۳۴..... ۵-۴-۳- کوتر دستی
- ۳۶..... ۶-۴-۳- دستگاه ثبت نوار قلب
- ۳۷..... ۷-۴-۳- دستگاه دود کننده تریاک
- ۳۷..... ۵-۳- روش ها
- ۳۷..... ۱-۵-۳- نحوه نگهداری حیوانات
- ۳۷..... ۲-۵-۳- روش ایجاد هیپرکلسترولمی
- ۳۷..... ۳-۵-۳- روش دادن دود تریاک به حیوانات
- ۳۸..... ۴-۵-۳- روش بیهوشی
- ۳۸..... ۵-۵-۳- کانول گذاری تراشه
- ۳۹..... ۶-۵-۳- کانول گذاری شریان کاروتید و بطن چپ جهت اندازه گیری فشار آنها
- ۴۰..... ۷-۵-۳- اتصال الکترودها و ثبت نوار قلب
- ۴۱..... ۸-۵-۳- تنظیم درجه حرارت بدن حیوان
- ۴۱..... ۹-۵-۳- روش ایجاد ایسکمی قلبی
- ۴۱..... ۱۰-۵-۳- دوره آزمایش و مراقبت حین آزمایش
- ۴۱..... ۱۱-۵-۳- روش اندازه گیری قدرت انقباضی قلب
- ۴۲..... ۱۲-۵-۳- روش تهیه نمونه بافتی و بررسی هیستوپاتولوژیک آسیب قلبی



- ۴۲..... ۱۳-۵-۳- روش اندازه گیری چربی های خون
- ۴۴..... ۱۴-۵-۳- اندازه گیری مارکر های بیوشیمیایی شاخص آسیب قلبی
- ۴۴..... ۱-۱۴-۵-۳- روش اندازه گیری تروپونین ا
- ۴۴..... ۲-۱۴-۵-۳- روش اندازه گیری CK-MB
- ۴۵..... ۱۵-۵-۳- روش خواندن نوار قلب
- ۴۵..... ۱۶-۵-۳- روش برآورد بروز و شدت آریتمی های خطرناک
- ۴۵..... ۶-۳- روش محاسبه و تجزیه و تحلیل داده ها

فصل چهارم: یافته ها

- ۴۷..... ۱-۴- اثر رژیم پر کلسترول بر چربی های پلاسما
- ۴۷..... ۲-۴- اثر مصرف تریاک بر چربی های پلاسما
- ۴۷..... ۱-۲-۴- اثر مصرف کوتاه مدت تریاک بر چربی های پلاسما
- ۴۷..... ۲-۲-۴- اثر مصرف دراز مدت تریاک بر چربی های پلاسما
- ۴۹..... ۳-۴- اثر اولیه ایزوپروترونول بر بعضی شاخصهای قلبی-عروقی
- ۵۱..... ۴-۴- اثر ایزوپروترونول و دود تریاک بر شاخص های بیوشیمیایی
- ۵۱..... ۱-۴-۴- تغییرات تروپونین ا قلبی
- ۵۳..... ۲-۴-۴- تغییرات CK-MB
- ۵۴..... ۵-۴- اثر کلسترول بالا و دود تریاک بر فشار خون شریانی
- ۵۷..... ۶-۴- اثر ایزوپروترونول و دود تریاک بر شاخص های انقباضی قلب
- ۵۷..... ۱-۴-۶- تغییرات dp/dt
- ۵۹..... ۲-۴-۶- تغییرات Max dp/dt



- ۳-۴-۶-۳- تغییرات فشار سیستولی بطن چپ (LVSP) ۶۱
- ۷-۴-۷- تاثیر ایزوپروترونول و دود تریاک بر ریتم قلب ۶۳
- ۱-۴-۷-۱- بروز آریتمی های مرگبار ۶۳
- ۲-۴-۷-۲- شدت آریتمی ۶۳
- ۸-۴-۸- اثر ایزوپروترونول و دود تریاک بر نوار قلب ۶۵
- ۹-۴-۹- اثر ایزوپروترونول و دود تریاک بر هیستوپاتولوژی عضله قلب ۶۸
- ۱-۴-۹-۱- باندهای هیپراٹوزینوفیلی ۷۵
- ۲-۴-۹-۲- احتقان و خونروی ۷۶
- ۳-۴-۹-۳- ارتشاح لوکوسیتها ۷۷
- ۴-۴-۹-۴- نکروز ۷۷

فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری

- ۱-۵-۱- اثر بر چربیهای پلاسما ۸۰
- ۳-۵-۳- بررسی مقدار تروپونین I قلبی در سرم ۸۳
- ۵-۵-۵- بررسی قدرت انقباضی قلب ۸۶
- ۶-۵-۶- بروز آریتمی های قلبی ۸۷
- ۷-۵-۷- تغییرات نوار قلب ۸۸
- ۸-۵-۸- یافته های هیستوپاتولوژی ۸۹
- ۹-۵-۹- نتیجه گیری ۹۲
- فهرست منابع فارسی و لاتین ۹۴



فهرست تصاویر

عنوان و شماره	صفحه
تصویر ۱-۳) میز جراحی و بخشی از لوازم کار.....	۳۴
تصویر ۲-۳) ناحیه جراحی بر روی گردن حیوان و نصب الکتروود های ثبت نوار قلب.....	۳۵
تصویر ۳-۳) فیزیوگراف و بخشی از لوازم کار.....	۳۵
تصویر ۳-۴) نمونه ای از منحنی های فشار شریان کاروتید و فشار بطن چپ.....	۳۶
تصویر ۱-۴) اثر تزریق داخل صفاقی ایزوپروترونول بر فشار بطن چپ و فشار شریانی و فعالیت الکتریکی قلب.....	۵۰
تصویر ۲-۴) نوار قلب یکی از حیوانات با کلسترونول طبیعی در معرض دود تریاک دراز مدت و ایسکمی ناشی از ایزوپروترونول.....	۶۷
تصویر ۳-۴) برش بافتی عضله بطن قلب حیوانی از گروه کلسترونول طبیعی و حیوانی از گروه کلسترونول بالا.....	۶۸
تصویر ۴-۴) برش بافتی عضله بطن قلب حیوانی از گروه کلسترونول طبیعی و حیوانی از گروه کلسترونول بالا در معرض دود تریاک کوتاه مدت.....	۶۹
تصویر ۵-۴) برش بافتی عضله بطن قلب حیوانی از گروه کلسترونول طبیعی و حیوانی از گروه کلسترونول بالا در معرض دود تریاک دراز مدت.....	۷۰
تصویر ۶-۴) برش بافتی عضله بطن قلب حیوانی از گروه کلسترونول طبیعی و حیوانی از گروه کلسترونول بالا در معرض ایزوپروترونول.....	۷۱
تصویر ۷-۴) برش بافتی عضله بطن قلب حیوانی از گروه کلسترونول طبیعی و حیوانی از گروه کلسترونول بالا در معرض دود تریاک کوتاه مدت و ایزوپروترونول.....	۷۲
تصویر ۸-۴) برش بافتی عضله بطن قلب خرگوش های با کلسترونول طبیعی و کلسترونول بالا در معرض دود تریاک دراز مدت و ایزوپروترونول.....	۷۳
تصویر ۹-۴) برش بافتی بافت عضله بطن قلب خرگوش های با کلسترونول طبیعی و کلسترونول بالا.....	۷۴



فهرست نمودارها

عنوان و شماره	صفحه
نمودار ۱-۲) دسته بندی سندرم های کرونر.....	۱۲
نمودار ۲-۲) زمان آزاد شدن بیومارکرهای مختلف متعاقب سکتة قلبی.....	۱۵
نمودار ۱-۴) مقادیر پایه و پایان دوره چربیهای پلاسما در دو گروه کلسترول بالا و کلسترول بالا + تریاک کوتاه مدت.....	۴۸
نمودار ۲-۴) مقادیر پایه و پایان دوره چربیهای پلاسما در دو گروه کلسترول بالا و کلسترول بالا + تریاک بلند مدت.....	۴۸
نمودار ۲-۴) نسبت LDL کلسترول به HDL کلسترول حیوانات قبل و بعد از دریافت رژیم با کلسترول بالا.....	۴۹
نمودار ۳-۴) مقادیر پایه و ساعت چهارم تروپونین I در گروههای با کلسترول طبیعی.....	۵۲
نمودار ۴-۴) مقادیر پایه و ساعت چهارم تروپونین I در گروههای با کلسترول بالا.....	۵۲
نمودار ۵-۴) مقادیر پایه و ساعت چهارم CK-MB، در گروههای با کلسترول طبیعی.....	۵۳
نمودار ۶-۴) مقادیر پایه و ساعت چهارم CK-MB، در گروههای با کلسترول بالا.....	۵۴
نمودار ۷-۴) مقادیر پایه فشار متوسط خون شریانی در گروههای مختلف.....	۵۵
نمودار ۸-۴) مقادیر پایه و ساعت چهارم فشار متوسط شریانی در گروههای با کلسترول طبیعی.....	۵۶
نمودار ۹-۴) مقادیر پایه و ساعت چهارم فشار متوسط خون شریانی در گروههای با کلسترول بالا.....	۵۶
نمودار ۱۰-۴) در صد کاهش فشار متوسط شریانی ساعت چهارم نسبت به میزان پایه خود.....	۵۷
نمودار ۱۱-۴) مقادیر پایه و ساعت چهارم dp/dt، در گروههای با کلسترول بالا.....	۵۸
نمودار ۱۲-۴) مقادیر پایه و ساعت چهارم dp/dt در گروههای با کلسترول بالا.....	۵۸
نمودار ۱۳-۴) در صد تغییرات dp/dt، ساعت چهارم نسبت به میزان پایه در گروههای مختلف.....	۵۹
نمودار ۱۴-۴) مقادیر پایه و ساعت چهارم Max dp/dt، در گروههای با کلسترول طبیعی.....	۶۰
نمودار ۱۵-۴) مقادیر پایه و ساعت چهارم Max dp/dt، در گروههای با کلسترول بالا.....	۶۰
نمودار ۱۶-۴) در صد تغییرات Max dp/dt، ساعت چهارم نسبت به میزان پایه در گروههای مختلف.....	۶۱
نمودار ۱۷-۴) مقادیر پایه و ساعت چهارم فشار سیستولی بطن چپ (LVSP)، در گروههای با کلسترول طبیعی.....	۶۲
نمودار ۱۸-۴) مقادیر پایه و ساعت چهارم فشار سیستولی بطن چپ در گروههای با کلسترول بالا.....	۶۲
نمودار ۱۹-۴) درصد کاهش فشار سیستولی بطن چپ ساعت چهارم نسبت به میزان پایه خود در گروههای مورد مطالعه.....	۶۳
نمودار ۲۰-۴) فراوانی بروز آریتمی های مرگبار در گروههای مختلف در طول دوره ۴ ساعت آزمایش.....	۶۴
نمودار ۲۱-۴) مقادیر لیدوکائین مصرفی در گروههای مختلف در طول دوره ۴ ساعت آزمایش.....	۶۵
نمودار ۲۲-۴) QTc پایه در گروههای مختلف.....	۶۶



- نمودار ۲۲-۴) QTc پایه در گروههای مختلف..... ۶۶
- نمودار ۲۳-۴) میزان باند های اتوزینوفیلی عضله قلب در گروههای مختلف..... ۷۵
- نمودار ۲۴-۴) میزان خونروی در عضله قلب در گروههای مختلف..... ۷۶
- نمودار ۲۵-۴) میزان تراوش گلبولهای سفید در عضله قلب در گروههای مختلف..... ۷۷
- نمودار ۲۶-۴) میزان نکرور عضله قلب در گروههای مختلف..... ۷۸

فهرست جداول

صفحه

عنوان و شماره

- جدول ۱-۴) درصد حیوانات دارای تغییر در نوار قلب در گروههای مختلف..... ۶۶

فصل اول

مقدمه و اهداف

۱-۱- مقدمه

مجموعه بیماری های قلبی عروقی شامل پر فشاری خون، بیماری های عروق کرونر، سکته قلبی، آنژین صدری، نارسایی قلبی، سکته مغزی و بیماری های مادرزادی قلبی می باشد. مطالعات نشان می دهد که بیش از ۸۰ میلیون نفر از بالغین آمریکایی (یک سوم کل جمعیت) مبتلا به یک یا بیش از یک بیماری قلبی عروقی می باشند (Rosamond et al., 2008). در این میان پرفشاری خون (فشار سیستولی بیشتر یا مساوی ۱۴۰ و فشار دیاستولی بیشتر یا مساوی ۹۰) بیشترین آمار یعنی ۷۳ میلیون نفر را شامل می شود و بیماریهای عروق کرونر (CHD)^۱، آنژین صدری، سکته قلبی، نارسایی قلبی و بالاخره سکته مغزی در ردیف های بعدی از نظر شیوع قرار می گیرند (Rosamond et al., 2008).

میانگین حوادث اولیه قلبی عروقی در بین سالهای ۱۹۸۰ تا ۲۰۰۳ در آمریکا نشان می دهد که با افزایش سن میزان بروز بیماریهای قلبی عروقی افزایش می یابد به گونه ای که از ۳ در ۱۰۰۰ نفر از مردان در سنین ۳۵ تا ۴۴ سالگی به ۷۴ در ۱۰۰۰ نفر در سنین ۸۵ تا ۹۴ سالگی رسیده است. در مقام مقایسه این روند در زنان با یک تاخیر ۱۰ ساله خود را نشان می دهد. میزان مرگ و میر ناشی از بیماریهای قلبی عروقی در آمریکا ۳۶/۳٪ از کل موارد مرگ در سال ۲۰۰۴ را به خود اختصاص داده است. این در حالی است که مرگ و میر ناشی از سرطان و تصادفات در رده های بعدی قرار دارند (National Center for Health Statistics, 2007). بر اساس اطلاعات مرکز ملی آمار سلامت آمریکا (NCHS)^۲ اگر همه انواع بیماریهای قلبی عروقی عمده حذف شوند، امید به زندگی تقریباً هفت سال افزایش می یابد درحالی که اگر همه انواع سرطانها حذف شوند امید به زندگی سه سال افزایش می یابد (National Center for Health Statistics, 2007).

در بین بیماریهای قلبی عروقی بیماریهای عروق کرونر (CHD) به عنوان اصلی ترین قاتل زنان و مردان آمریکایی شناخته می شوند (Thom et al., 2001). CHD بیش از نیمی از همه حوادث قلبی عروقی افراد کمتر از ۷۵ سال را در آمریکا شامل می گردد

(Thom et al., 2001) به گونه ای که از هر پنج مورد مرگ یک مورد آن ناشی از CHD بوده است (Rosamond et al., 2008).

اطلاعات نشان می دهد که ۴۰ تا ۵۰ درصد از مرگهای ناشی از بیماریهای قلب و عروق، مرگ قلبی ناگهانی^۳ بوده که حدود هشتاد درصد از آنها ناشی از تاکی آریتمی های بطنی می باشد. حدود شش میلیون مرگ قلبی ناگهانی در سال به دلیل تاکی آریتمی های بطنی رخ می دهد. میزان زنده ماندن از ایست قلبی ناگهانی در کل دنیا کمتر از یک درصد و در آمریکا حدود پنج درصد است (Mehra, 2007).

^۱ - Coronary heart diseases

^۲ - National center for health statistics

^۳ - sudden cardiac death



مطالعات کوهورت نشان می دهد که فاکتور های خطر CHD در بین افراد مبتلا به میزان زیادی مشترک بوده و حدود ۹۰٪ بیماران CHD حداقل یکی از فاکتور های خطر اصلی یعنی بالا بودن سطح کلسترول خون، پرفشاری خون، مصرف سیگار و یا دیابت را به همراه دارند (Greenland *et al.*, 2003). بر اساس مطالعات مورد-شاهدی انجام شده در ۵۲ کشور جهان اصلاح ۹ فاکتور خطر می تواند باعث کاهش ۹۰ درصدی در بروز سکته قلبی اولیه گردد. این ۹ فاکتور خطر شامل استعمال سیگار، چربی خون بالا، پرفشاری خون، کم تحرکی یا بی تحرکی، دیابت، چاقی شکم، مصرف کم میوه و سبزیجات، مصرف زیاد الکل و بالاخره شاخص های روحی-اجتماعی می باشد (Yusuf *et al.*, 2004). پایین بودن ریسک CHD بصورت فشار خون کمتر از ۱۲۰/۸۰ میلیمتر جیوه، کلسترول کمتر از ۲۰۰ میلیگرم در دسی لیتر و عدم مصرف سیگار بیان می شود (Manolio *et al.*, 2004).

شیوع بیماریهای قلبی - عروقی در ایران رو به افزایش است. بر اساس گزارشات موجود ۲۱/۸ درصد از جمعیت بالای ۳۰ سال در تهران بیماری عروق کرونر، آنژین صدری و یا تغییرات نوار قلب تایید کننده بیماری عروق کرونر دارند (Hadaegh *et al.*, 2009). مطالعات انجام شده نشان می دهد که عوامل خطر بیماریهای قلبی عروقی در جامعه ایران نیز شیوع زیادی دارد. بر اساس آمار های موجود شیوع پرفشاری خون ۱۸ درصد، کلسترول بالا ۳۳ درصد، تری گلیسرید بالا ۴۴ درصد، اضافه وزن و چاقی ۵۸ درصد و دیابت ۷ درصد می باشد. از طرفی عادات نادرست غذایی و بی تحرکی نیز در ایران شایع است (Isfahan Healthy Heart Program, 2008). این بیماریها بار اقتصادی هنگفتی را به جامعه تحمیل می کنند. هزینه های مستقیم و غیر مستقیم بیماریهای قلبی عروقی برای سال ۲۰۰۸ در آمریکا ۴۴۸/۵ بلیون دلار تخمین زده شده (Rosamond *et al.*, 2008) که ۱۵۶/۴ بلیون دلار آن مربوط به CHD می باشد (Centers for Medicare and Medicaid Services, 2007).

طبق مطالعات انجام شده در مرکز تحقیقات قلب و عروق اصفهان در سال ۱۳۸۳ هزینه بستری بیماران قلبی - عروقی در شهر اصفهان به رقم ۴۵۰ میلیارد ریال رسیده است (Isfahan Healthy Heart Program, 2008). آنالیز اطلاعات از سال ۱۹۶۸ تا ۲۰۰۴ در آمریکا نشان می دهد که میزان مرگ و میر ناشی از CHD کاهش داشته است (National Center for Health Statistics, 2007) و (Ford *et al.*, 2007). ۴۷ درصد از کاهش در مرگ و میر را به درمانها و ۴۴ درصد از آن را به تغییر در ریسک فاکتورها نسبت می دهند هر چند که موارد مذکور تحت تاثیر افزایش اندکس توده بدن (BMI)^۱ و شیوع دیابت نیز قرار می گیرند که این دو به ترتیب به میزان های ۸ و ۱۰ درصد ریسک مرگ و میر ناشی از CHD را افزایش می دهند (Ford *et al.*, 2007).

بدیهی است که فرهنگ سازی در جهت اصلاح فاکتور های خطر از جمله تغذیه سالم، شیوه مناسب زندگی، عدم استعمال دخانیات، کاهش وزن و غیره در پیشگیری و درمان CHD نقش به سزایی دارد. یکی از چالش هایی که جامعه جهانی از جمله کشور ما با آن مواجه است شیوع روز افزون مصرف مواد افیونی می باشد. گزارش جهانی مصرف مواد مخدر که در سال ۲۰۰۷ از سوی دفتر جرایم و مواد مخدر سازمان

¹ - body mass index

ملل متحد منتشر شده نشان می دهد که در سال ۲۰۰۵ کشور ایران با ۲۹ درصد دارای بیشترین سهم مصرف جهانی مواد افیونی شامل هروئین، مرفین و تریاک معادل با هروئین بوده است در حالیکه این ارقام در مورد پاکستان ۲۰ درصد، افغانستان ۱۵ درصد، چین ۷/۵ درصد، انگلستان ۱/۸ درصد، آمریکا ۱/۴ درصد و ایتالیا ۱/۱ درصد است. بر اساس ارقام اولیه در سال ۲۰۰۶، ارقام فوق در ایران و پاکستان به نسبت سال قبل ۴۶ درصد افزایش یافته است. این گزارش حاکی است که ۱۵/۶ میلیون نفر در دنیا در سنین ۶۵-۱۵ سالگی (شیوع سالانه ۰/۴ درصد) مواد اپیوئیدی را سوء مصرف می کنند که بیش از نیمی از این جمعیت در آسیا است. شیوع سالانه معتادان مواد افیونی همچنان در ایران رو به افزایش است بطوریکه تعداد آنان به بیش از ۱/۲ میلیون نفر معادل ۲/۸ درصد کل جمعیت واقع در سنین مذکور می رسد (UNODC. World Drug Report, 2008).

۲-۱- بیان مسئله

اعتقاد عوام و حتی برخی از پزشکان بر این است که تریاک دارای اثرات مفید بر بیماری های قلبی- عروقی است (Farahani et al., 2008) و (Jafari et al., 2009). همین باور موجب شده است که مصرف کنندگان تریاک استفاده از آن را موجه بدانند و افرادی که دارای مشکلات قلبی عروقی و بعضی فاکتورهای خطر این بیماریها مثل کلسترول بالا، پر فشاری خون و یا دیابت می باشند، به سوی مصرف تریاک سوق پیدا کنند. اگر چه اطلاعاتی در خصوص آثار بعضی اپیوئیدها بر سیستم قلب و عروق در دسترس می باشد با اینحال هنوز تحقیقات جامع و وسیعی بر روی آثار مصرف کوتاه مدت و دراز مدت تریاک بویژه بصورت استنشاقی که روش متداول استعمال آن در ایران است بر عوامل خطر بیماری های قلبی- عروقی و نقش آن بر قلب در شرایط ایسکمی انجام نشده است.

مطالعات نشان می دهند که شیوع سکته قلبی در معتادان به تریاک بیشتر از افراد غیر معتاد بوده و مصرف تریاک ممکن است یک فاکتور خطر بیماریهای قلبی عروقی بویژه بیماریهای عروق کرونر به حساب آید (Sadr-Bafghi et al., 2005) و (Sadeghian et al., 2007). مصرف تریاک خطر آترواسکلروز را در انسان (Sadeghian et al., 2007) و در شرایط هیپرکلسترولمی در خرگوش (Mohammadi et al., 2009) افزایش می دهد این در حالی است که نتایج تحقیقات در خصوص تاثیر اپیوئیدها بر میزان چربیهای خون متناقض است. مطالعه ای وجود مقادیر پایینتر کلسترول تام و HDL و مقادیر بالاتر تری گلیسرید در معتادان به هروئین را نسبت به گروه شاهد نشان داده است (Maccari et al., 1991) و مطالعه دیگر بی تاثیر اپیوم را بر چربیهای خون بیان نموده است (عسگری و همکاران، ۱۳۸۲).

اطلاعات موجود در خصوص تاثیر اپیوئیدها بر میزان فشار خون شریانی نیز جای بحث دارد. معتادین به تریاک افزایش معنی داری در فشار خون سیستولی و دیاستولی و میزان فاکتور انعقادی شماره ۷ دارند (نادری و همکاران، ۱۳۸۴). از طرف دیگر گفته شده که مرفین موجب کاهش فشار خون در موشهای صحرایی مبتلا به پرفشاری خون می شود (Mahinda et al., 2004).

براساس دانش موجود ما تاکنون مطالعه ای اثر تریاک را بر قلب در شرایط ایسکمی بررسی نکرده است. مطالعات انجام شده در این زمینه با استفاده از مرفین و دیگر اپیوئیدهای صناعی و بویژه به روش تزریقی انجام شده است. مصرف مزمن مرفین تحمل قلب موش های مسن



به ایسکمی را افزایش و نقش محافظتی برای قلب دارد (Peart & Gross, 2004). در بیماری که تحت عمل بایپس قلب و ریه^۱ قرار گرفته اند، تجویز مرفین قبل از ایسکمی متعاقب کاردیوپلژی عملکرد کلی بطن را افزایش داده است (Murphy *et al.*, 2006). همچنین مطالعه ای که مستقیماً^۲ تاثیر تریاک بر آریتمی های قلبی را مورد بررسی قرار دهد انجام نشده است. تحقیقات انجام شده در ارتباط با تاثیر اپیوئیدهای صنعتی بر آریتمی های قلبی نیز بحث برانگیز است.

با توجه به مطالب فوق ملاحظه می شود که در مطالعات مختلف نتایج تاثیر اپیوئیدها بر فشار خون شریانی و چربی های خون متفاوت و گاه متناقض است. دوم اینکه در اکثر مطالعات از مرفین استفاده شده است در حالیکه تریاک یک ماده مرکب بوده که حاوی چندین نوع آلکالوئید با خواص متفاوت می باشد که مرفین تنها یکی از اپیوئیدهای موجود در آن است (Goodman and Gilman, 2001). سوم اینکه تا کنون در مدل های حیوانی از تریاک به روش خوراکی برای ایجاد اعتیاد استفاده شده که ممکن است تحت تاثیر شیره های گوارشی، جذب گوارشی و گذر کبدی قرار گیرد و با آنچه که روش متداول مصرف تریاک در مردم یعنی بصورت استنشاقی است، متفاوت است. در روش استنشاقی اولاً تریاک سوزانده می شود که بسیاری از مواد آن ممکن است تغییر نماید و ثانیاً جذب از مسیر ریوی است که در معرض آنزیمهای گوارشی و گذر اولیه کبدی قرار نمی گیرد. چهارم اینکه مطالعات اثر اپیوئیدها بر روی قلب جدید بوده (Peart & Gross, 2004) و (Murphy *et al.*, 2006) و هیچکدام اثر تریاک را نیز بررسی نکرده اند.

لذا تصمیم گرفته شد در مدل حیوانی که حیوانات از نظر سن، نژاد، رژیم غذایی و غیره یکسان می باشند و عوامل مخدوش کننده بسیار کمتری وجود دارد برای اولین بار اثر دود تریاک در حیوانات با کلسترول طبیعی و کلسترول بالا بر چربی های خون و همچنین بر شاخصهای فیزیولوژیک، بیوشیمیایی و هیستولوژیکی قلب قبل و بعد از اعمال ایسکمی قلبی مورد بررسی قرار گیرد.

۳-۱- هدف اصلی

تعیین اثر دود تریاک در کوتاه مدت و دراز مدت بر کلسترول خون، فشار خون، کنتراکتیلیتی قلب و مقاومت قلب به ایسکمی در خرگوش های سالم و هیپرکلسترولمیک

۴-۱- اهداف فرعی

۱- تعیین فشار خون، قدرت انقباضی قلب، کلسترول پلاسما و شاخص های ایسکمی قلبی (شاخص های هیستولوژیکی، الکتروفیزیولوژی و بیوشیمیایی) در خرگوش های سالم (نورموکلسترولمیک)

۲- تعیین متغیرهای مورد اشاره در هدف اول در خرگوش های هیپرکلسترولمیک

^۱-Cardiopulmonary Bypass